

Занятие 22

Микробиологическая диагностика заболеваний, вызываемых спирохетами и риккетсиями.

План занятия:

1. Морфо-биологические особенности возбудителя сифилиса, патогенез заболевания, особенности иммунитета, врожденный сифилис

- Микробиологическая диагностика сифилиса: микроскопические и серологические методы (RPR, ИФР, РПГА и др.) и их диагностическое значение

2. Морфо-биологические особенности, боррелий, пути заражения эпидемическим и эндемическим возвратным тифом (*B. recurrentis*, *B. duttoni*, *B. persica*). Патогенез, клиника, микробиологическая диагностика, лечение возвратного тифа

- *Borrelia burgdorferi*, роль в патологии человека, патогенез, микробиологическая диагностика болезни Лайма

3. Классификация лептоспир, морфо-биологические особенности, пути заражения, патогенез, микробиологическая диагностика и профилактика лептоспироза.

4. Общая характеристика патогенных риккетсий, классификация риккетсиозов.

- Морфо-биологические особенности, пути заражения риккетсиями эпидемического и эндемического сыпного тифа. Патогенез, микробиологическая диагностика, лечение. Болезнь Брилля-Цинссера.

- Патогенез и микробиологическая диагностика заболеваний, вызываемых риккетсиями группы пятнистых лихорадок (пятнистая лихорадка скалистых гор - *R. rickettsii*, марсельская лихорадка - *R. conorii*, везикулезный риккетсиоз - *R. akari*, североазиатский клещевой риккетсиоз - *R. sibirica*).

- *Orientia tsutsugamushi* – кустарниковый тиф, патогенез и микробиологическая диагностика.

- Род *Ehrlichia* (моноцитарный эрлихиоз – *E. sennetsu*, *E. chaffeesis*, гранулоцитарный эрлихиоз – *E. ewingii*, *Anaplasma phagocytophilum*), патогенез и микробиологическая диагностика вызываемых ими заболеваний.

- Возбудитель Ку-лихорадки (*Coxiella burnetii*), морфо-биологические особенности, экология, пути заражения. Патогенез, микробиологическая диагностика Ку-лихорадки, лечение и специфическая профилактика

Спирохеты и другие спиральные, изогнутые бактерии

Таксономия. Относятся к порядку *Spirochaetales*.

Морфология. Представляют собой подвижные спиралевидные бактерии размерами 0,1-0,3х5-250 мкм. Тело спирохет состоит из многослойной наружной клеточной оболочки, которая покрывает протоплазматический цилиндр. Протоплазматический цилиндр представляет собой цитоплазму, окруженную цитоплазматической мембраной. Вокруг протоплазматического цилиндра, в толще клеточной оболочки, находится двигательный аппарат, представленный периплазматическими жгутиками (фибриллами). Фибриллы расположены под наружной оболочкой, т. е. между оболочкой и протоплазматическим цилиндром. Один конец каждой фибриллы закреплен вблизи полюса цитоплазматического цилиндра, другой – остается свободным. Из обоих концов клетки выходит одинаковое количество фибрилл. Общее число периплазматических фибрилл на клетку варьирует от 2 до более 100 в зависимости от вида. Периплазматические фибриллы являются двигательным аппаратом спирохет, обеспечивая 3 типа движения в жидкой среде: перемещение, вращение вокруг продольной оси и изгибание.

По Граму спирохеты окрашиваются отрицательно. Дифференциальным методом окраски является метод Романовского–Гимзы. Интенсивность окраски по этому методу родоспецифична.

Биохимические и Культуральные свойства. Хемоорганотрофы. Встречаются аэробы, микроаэрофилы, факультативные и строгие анаэробы. В качестве источников углерода и энергии используют углеводы, аминокислоты, липиды в зависимости от рода. Способность размножаться на искусственных питательных средах зависит от таксономического положения и условий обитания. Культивируемые формы требуют присутствия в питательной среде сыворотки, тканевых экстрактов. Растут медленно. Некоторые представители порядка могут в неблагоприятных условиях существования образовывать цисты и L-формы. Делятся поперечным делением; также возможно размножение через цистообразование и распад на зерна.

Распространение в природе. Среди спирохет встречаются как свободноживущие в воде, почве формы, так и ассоциированные с различными животными. В патологии человека имеют значение 3 рода: *Treponema*, *Barrelia*, *Leptospira*.

Трепонема (род *Treponema*)

Морфология. Род *Treponema* включает более 10 видов и подвигов. Клетки трепонем имеют форму спиралевидных палочек размером 0,1-0,4x5-20 мкм. Плохо окрашиваются по Граму и Романовскому–Гимзе. Выявляются при импрегнации серебром, а также с помощью фазово-контрастной и темнопольной микроскопии. Имеют более одной двигательной фибриллы на каждом полюсе клетки. В жидких средах осуществляют одновременно вращательное и поступательное движения.

Биохимические свойства. В качестве источника углерода и энергии используют различные углеводы и аминокислоты. Патогенные для человека виды являются микроаэрофилами. Они не культивируются на искусственных питательных средах. Непатогенные трепонема – строгие анаэробы. Растут на сложных питательных средах, содержащих сыворотку, кусочки почечной или мозговой ткани кролика, в анаэробных условиях при 35 °С. Среди культивируемых трепонем встречаются как ферментирующие, так и не ферментирующие углеводы виды. Многие виды продуцируют индол.

При неблагоприятных условиях существования способны образовывать сферические формы (цисты).

Распространение в природе. Среди трепонем свободноживущие в природе формы не встречаются. Трепонема обитают в ротовой полости, пищеварительном тракте и половых органах различных животных.

У человека в составе микрофлоры ротовой полости встречаются следующие виды трепонем: *T. denticola*, *T. macrodenticum*, *T. orale*, *T. Vincentii*. Последний вид в ассоциирован с фузобактериями участвует в развитии фузоспирохетоза – некротической ангины Венсана– Плаута.

В патологии человека имеют значение 2 вида – *T. pallidum*, разделенный на 3 подвида: *pallidum* (возбудитель сифилиса), *endemicum* (возбудитель эндемического сифилиса), *pertenue* (возбудитель фрамбезии) и *T. carateum* (возбудитель пинты).

Возбудитель сифилиса (*T. pallidum*)

Возбудитель сифилиса *T. pallidum* подвида *pallidum* был открыт в 1905 г. Ф. Шаудином и Э. Гоффманом.

Морфология. Представляет собой типичные по морфологии трепонемы размером 0,9-0,5x5-20 мкм, имеющие 8–12 завитков. Двигательный аппарат представлен идущими от каждого полюса клетки тремя периплазматическими фибриллами. Слабо воспринимает анилиновые красители. По Граму не окрашивается. По Романовскому–Гимзе окрашивается в бледно-розовый цвет. Выявляется при импрегнации серебром, а также с помощью фазово-контрастной и темнопольной микроскопии.

Культуральные свойства. Вирулентные штаммы на питательных средах не растут. Для накопления культуры заражают кролика в яичко. Невирулентные штаммы можно культивировать на средах, содержащих мозговую и почечную ткань, в анаэробных условиях при 35 °С.

Культивирование приводит к потере вирулентных и изменению антигенных свойств.

Биохимические свойства. Возбудитель сифилиса является микроаэрофилом. Биохимические свойства вследствие некультивируемости изучены плохо.

Антигенная структура. Обладает сложной антигенной структурой. Имеет специфический термолабильный белковый антиген и неспецифический липоидный антиген. Последний по своему составу идентичен кардиолипину, экстрагированному из бычьего сердца, представляющего по химической структуре дифосфадилглицерин

Факторы патогенности. Изучены плохо. Считают, что в процессе прикрепления к клеткам принимают участие адгезины, синтез которых происходит, возможно, только при попадании возбудителя в организм человека. Липопротеины участвуют в развитии иммунопатологических процессов.

Резистентность. Чувствителен к высыханию, солнечным лучам, дезинфицирующим веществам, нагреванию. При нагревании до 55 °С гибнет в течение 15 мин, при 100°С – мгновенно. На предметах домашнего обихода сохраняет заразительность до высыхания. При неблагоприятных условиях образует цисты и L-формы.

Эпидемиология. Сифилис является чисто антропонозной инфекцией. В естественных условиях болеет только человек. Заболевание распространено повсеместно. Заражение происходит, как правило, контактнополовым, реже – контактнобытовым и трансплацентарным путями. Возможно заражение кровью, собранной у инфицированных лиц на раннем этапе инфекции. Поэтому для разрушения возбудителя кровь консервируют при – 3 СС в течение 5 дней.

Патогенез и клиника. Сифилис – венерическая антропонозная инфекционная болезнь, характеризующаяся первичным аффектом, высыпанием на коже и слизистых оболочках с последующим поражением различных органов и систем.

Проникшие в организм трепонемы из места входных ворот попадают в регионарные лимфатические узлы, где размножаются. Из лимфатических узлов возбудитель попадает в кровяное русло, где прикрепляется к эндотелиальным клеткам, вызывая развитие эндартериитов, ведущих к развитию васкулитов и последующему тканевому некрозу. С кровью трепонемы разносятся по всему организму, обсеменяя различные органы и ткани: печень, почки, костную, нервную и сердечнососудистую системы.

Болезнь протекает в несколько циклов. Инкубационный период составляет 3–4 недели. Первичный период характеризуется появлением твердого шанкра (язвочки с твердыми краями на месте внедрения возбудителя – слизистых оболочках половых органов, рта, ануса), увеличением и воспалением лимфатических узлов. Первичный период длится 6–7 недель. Затем наступает вторичный период, который характеризуется появлением на коже и слизистых оболочках папулезных, везикулярных или пустулезных высыпаний, а также поражением печени, почек, костной, нервной и сердечнососудистой систем. В элементах сыпи содержится большое количество живых трепонем. В этот период больной наиболее заразен. Вторичный сифилис длится годами. Высыпания могут самопроизвольно исчезать, а при ослаблении защитных сил организма появляются вновь. Такие рецидивы могут повторяться несколько раз. После вторичного сифилиса, который длится 2–4 года, наступает третичный период, который длится десятилетиями и характеризуется образованием сифилитических бугорков (гумм). Гуммы являются результатом развития в организме иммунопатологического процесса, в ответ на сохранившиеся в организме трепонемы. Бугорки и гуммы склонны к распаду с последующими обширными деструктивными изменениями в пораженных органах и тканях. Без лечения может наступить четвертичный период – спинная сухотка, которая характеризуется развитием прогрессирующего паралича вследствие поражения ЦНС.

Иммунитет. Защитный иммунитет после перенесенной инфекции не формируется. В ответ на антигены возбудителя в организме образуются антитела, которые являются свидетелями инфекционного процесса; развивается ГЗТ и аутоиммунные процессы. Гуморальный иммунный ответ характеризуется первичным образованием неспецифических антител, называемых исторически «реагинами», на липоидный антиген

возбудителя, представляющих собой смесь IgM и IgG антител. Титр этих антител в процессе уменьшения в организме количества трепонем падает. Специфические антитела на белковый антиген появляются позже. Они длительно сохраняются независимо от присутствия трепонем в организме.

Микробиологическая диагностика. Используют бактериоскопический и серологический методы в зависимости от стадии заболевания. Бактериоскопическое исследование проводят при первичном сифилисе и в период высыпаний при вторичном сифилисе. Материалом для исследования служат отделяемое твердого шанкра, пунктаты лимфатических узлов, материал из кожных высыпаний.

Серологическое исследование проводится комплексом серологических реакций, среди которых различают отборочные неспецифические тесты, использующие кардиолипиновый антиген и применяемые для обследования населения на сифилис, и диагностические тесты, использующие трепонемальный антиген и применяемые для подтверждения диагноза.

К отборочным тестам относится реакция микропреципитации или ее аналоги: VDRL (veneral disease research laboratory –англ.) и RPR (rapid plasma reagin – англ.) – флуклюационные тесты и РСК (реакция Вассермана). Реакция микропреципитации и флуклюационные тесты определяют как IgG, так и IgM-антитела и бывают позитивными на ранних этапах заболевания. РСК (реакция Вассермана) ставится с кардиолипиновым и трепонемным антигенами, определяет IgG антитела. Отборочные тесты с кардиолипиновым антигеном в количественном варианте используют для контроля эффективности лечения.

При постановке ИФА, РПГА, РИФ, РИТ (реакция иммобилизации трепонем) в качестве антигена используют ультразвуковой экстракт трепонем, выращенных в яичке кролика. Это высокочувствительные и высокоспецифичные реакции на сифилис. Они относятся к диагностически подтверждающим тестам. В связи с длительным сохранением специфических антител в организме эти реакции не могут быть использованы для оценки эффективности лечения. Кроме того, они будут положительны у больных фрамбезией и беджель.

Лечение. Для лечения используют антибиотики пенициллинового ряда и висмутсодержащие препараты.

Профилактика. Специфическая профилактика не проводится. Не специфическая профилактика сводится к борьбе за здоровый образ жизни, своевременному выявлению и лечению больных, серологическому исследованию, проводимому у доноров, беременных, больных в стационарах, у лиц групп риска (наркоманы, проститутки, гомосексуалисты).

Другие патогенные трепонемы и вызываемые ими заболевания

T. pallidum подвид *endemicum* является возбудителем эндемического сифилиса, именуемого как беджель. Заболевание распространено на Среднем Востоке, в Африке и Юго-Восточной Азии. Болезнь характеризуется появлением сыпи на коже и слизистых оболочках с последующими поражениями, напоминающими туммы при сифилисе. Путь передачи – контактнобытовой.

T. pallidum подвид *pertenu* – возбудитель фрамбезии. Болезнь встречается в тропических районах обоих полушарий земного шара. Передается контактнополовым путем и через предметы обихода. Носит характер семейных вспышек. Характеризуется появлением в месте входных ворот болезненной язвочки с последующими кожными высыпаниями, переходящими в дистрофические процессы на коже и в костях.

T. carateum – возбудитель пинты. Заболевание встречается у лип с темным цветом кожи в тропических районах западного полушария. Передается контактным лугем и через насекомых (мошек). На месте входных ворог образуется папула, затем происходит генерализация процесса, сопровождающаяся появлением различного цвета пятен на коже, гиперкератации подошв и ладоней, выпадением волос.

Диагностика. Проводится теми же методами, что и при сифилисе.

Лечение. Антибиотиками пенициллинового ряда.

Боррелии (род *Borrelia*)

Спирохеты рода *Borrelia* вызывают как антропонозные (возвратный тиф), так и зоонозные (болезни Лайма) инфекционные болезни с трансмиссивным механизмом передачи возбудителей (клещи, вши). Род *Borrelia* включает более 20 видов, большинство из которых непатогенно для человека.

Боррелии представляют собой тонкие спирохеты размером 0,3-6x2-20 мкм, с 3–10 крупными завитками. Двигательный аппарат представлен 15–20 фибриллами. Они хорошо воспринимают анилиновые красители, по Романовскому-Гимзе окрашиваются в синефиолетовый цвет. Боррелии обладают уникальным, не имеющим аналогов среди других бактерий генетическим аппаратом, который состоит из небольших размеров линейной хромосомы и набора циркулярных и линейных плазмид. Боррелии могут культивироваться на сложных питательных средах, содержащих сыворотку, асцит, тканевые экстракты, при температуре 28–35 °С в атмосфере с 5-10% CO₂, а также в куриных эмбрионах при заражении в желточный мешок.

Чувствительны к высыханию и нагреванию. При действии температуры 45–48 °С гибнут в течение 30 мин. Устойчивы к низким температурам и замораживанию.

Возбудители болезни Лайма (*B. burgdorferi*, *B. garini*, *B. afzelii*)

Возбудителем болезни Лайма в Северной Америке является вид *B. burgdorferi*, который

впервые был открыт в 1975 г. при обследовании детей, больных артритом, в городке Лайма (Lyme) в США, а в 1982 г. выделен из иксодового клеща *I. burgdorferi*.

На Евро-Азиатском континенте возбудителями этого заболевания являются *B. garini* и *B. afzelii*. Эти виды различаются между собой по антигенной структуре.

Морфология и культуральные свойства. Возбудители болезни Лайма представляют типичные по морфологическим и тинкториальным свойствам боррелии, которые хорошо культивируются на питательных средах при выделении из клещей. Выделить возбудитель из материала от больного (крови, ликвора) удается редко.

Антигенная структура. Возбудители болезни Лайма обладают сложной антигенной структурой. Они имеют белковые антигены фибриллярного аппарата (p41) и цитоплазматического щигиндра (p93). антитела к которым появляются на ранних этапах инфекции, но не обладают защитными свойствами. Протективную активность имеют антигены, представленные липидмодифицированными интегральными белками наружной мембраны, обозначаемые как osp (outer surface protein – англ.) A, B, C, D, E, F, детерминация синтеза которых осуществляется группой плазмид. Osp-A антиген обладает антигенной вариативностью, подразделяясь на 7 сероваров, и является видоспецифическим.

Антигенный состав подвержен вариациям в процессе жизненного цикла боррелий. При их культивировании на питательных средах и нахождении в организме человека на поздних стадиях заболевания у боррелий преобладает антиген osp-A, тогда как при пребывании в клеще и в организме человека на ранних этапах заболевания у них преобладает антиген osp-C.

Факторы патогенности. Липидмодифицированные белки наружной мембраны обеспечивают способность боррелий прикрепляться и проникать в клетки хозяина. В результате взаимодействия боррелий с макрофагами происходит выделение ИЛ-1, который индуцирует воспалительный процесс. Osp A-протеин принимает участие в развитии иммунопатологических реакций, приводящих к развитию артритов. В этом процессе участвует также белок теплового шока, который начинает синтезироваться бактериями при температуре 37 °С и который по своей структуре и молекулярной массе идентичен таковому человека.

Распространение в природе и эпидемиология. Резервуаром возбудителей в природе являются мелкие млекопитающие, главным образом лесные белопалчатые мыши. Заболевание передается человеку через укусы клещей рода *Ixodes* и распространено в ареале обитания этих клещей на территориях Северной Америки, Австралии, Евразии, в том числе в России, преимущественно в летний период. Естественная восприимчивость людей высокая. От человека человеку заболевание не передается.

Патогенез и клиника заболевания. Болезнь Лайма (син. хроническая мигрирующая эритема, клещевой иксодовый боррелиоз) является хронической инфекцией, с поражением кожи, сердечной и нервной систем, суставов. Впервые заболевание было описано в 1909 г. Аццелиусом (Alzdius).

Инкубационный период длится от 3 до 32 дней с момента укуса клещами. На месте укуса образуется красная папула, появление которой совпадает с началом заболевания.

Патогенез связан с распространением возбудителя из места укуса через окружающую кожу с последующей диссем и нацией с током крови к различным органам, особенно сердцу, ЦНС, суставам. Заболевание сопровождается развитием аутоиммунных и иммунопатологических процессов. Клиника подразделяется на 3 стадии:

Мигрирующая эритема, которая сопровождается развитием гриппоподобного симптомокомплекса, лимфаденита и появлением в месте укуса клеща кольцевидной эритемы, которая быстро увеличивается в размерах.

Развитие доброкачественных поражений сердца и ЦНС в виде миокардита и асептического менингита, которые наступают на 4–5й неделе заболевания и протекают в течение одного или нескольких месяцев.

Развитие артритов крупных суставов через 6 недель и более от начала заболевания.

Заболевание протекает доброкачественно. Прогноз благоприятный.

Иммунитет. Гуморальный, видоспецифический к антигенам клеточной стенки боррелий.

Микробиологическая диагностика. Используются бактериоскопический, серологический методы и ПЦР в зависимости от стадии заболевания. Материалом для исследования служат биоптаты кожи, синовиальная жидкость суставов, ликвор, сыворотка крови. На 1й стадии заболевания проводится бактериологическое исследование биоптатов кожи из эритемы.

Начиная со 2-й стадии заболевания осуществляется серологическое исследование определением Ig M или нарастания титра Ig G ИФА или РИФ.

ПЦР используется для определения наличия боррелий в ликворе, суставной жидкости.

Лечение. Этиотропная антибиотикотерапия – антибиотиками тетрациклин и нового ряда.

Профилактика. Специфическая профилактика не разработана. Неспецифическая профилактика сводится к использованию защитной одежды и борьбе с клещами.

Возбудители возвратных тифов (*B. recurrentis*, *B. dutloni*, *B. persica*)

Возвратные тифы – группа острых инфекционных заболеваний, вызываемых боррелиями, характеризующихся острым началом, приступообразной лихорадкой, общей интоксикацией. Различают эпидемический и эндемический возвратные тифы.

Возбудителем эпидемического возвратного тифа является *B. recurrentis*, впервые описанная в 1868 г. О. Обермейером.

Эпидемический возвратный тиф является антропонозной инфекцией. Единственным источником возбудителя служит лихорадящий больной, в периферической крови которого находятся боррелии. Специфическими переносчиками боррелий являются платяная, головная и, в меньшей степени, лобковые вши, которые становятся наиболее заразными с 6-го по 28-й день после инфицирующего кровососания. Человек заражается возвратным тифом при втирании гемолимфы раздавленных вшей в кожу при расчесывании места укуса. Заболевание встречается во время социальных бедствий, войн.

Эндемический возвратный тиф (син. клещевой возвратный тиф, аргасовый клещевой боррелиоз) – зоонозное природноочаговое заболевание, спорадически встречающееся в отдельных субтропических, тропических географических зонах. Возбудителями эндемического возвратного тифа являются более 20 видов боррелий, среди которых наиболее часто вызывают заболевание африканская *B. duttoni* и азиатская *B. persica*. Резервуаром в природе являются грызуны, а также арга совые клещи, у которых микроб передается трансовариально. Человек заражается через укусы клещей рода *Onuthodoros*.

Возбудителей эпидемического и эндемического возвратных тифов дифференцируют в биологической пробе.

Патогенез и Клиника заболевания. Инкубационный период в среднем 7–8 суток. Патогенез и клинические проявления обоих типов возвратных тифов схожи. Попав во внутреннюю среду организма, боррелии внедряются в клетки лимфоидномикрофагальной системы, где размножаются и поступают в большом количестве в кровь, вызывая лихорадку (повышение температуры тела до 39–40 °С), головную боль, озноб. Каждая такая атака заканчивается подъемом титра антител. Взаимодействуя с ними, боррелии образуют агрегаты, которые нагружаются тромбоцитами, вызывая закупорку капилляров, следствием чего является нарушение кровообращения в органах. Большая часть боррелий погибает под влиянием антител. Однако в течение инфекции антигены лихорадки боррелий подвергаются вариации. Это связано с наличием большого набора (несколько десятков) белковых антигенов, синтез которых кодируется разными генами, часть которых периодически находится в неактивной, «молчащей» форме. В результате перегруппировок в хромосоме происходит активация «молчащего» гена и появление нового антигенного варианта. А так как антитела вырабатываются против одного антигена, то новые антигенные варианты боррелий неожиданно появляются и вызывают рецидив заболевания. Это может повторяться от 3 до 20 раз. Прогноз эндемического возвратного тифа благоприятный. Летальность при эпидемическом возвратном тифе – не более 1 %.

Иммунитет. Иммунитет к эпидемическому возвратному тифу гуморальный, непродолжительный. В эндемических очагах коренное население к возбудителю эндемического возвратного тифа, циркулирующему в очаге, располагает иммунитетом.

Микробиологическая диагностика. Используют бактериоскопический метод – обнаружение возбудителя в толстой капле крови, взятой на высоте лихорадочной реакции, окрашенной по Романовскому–Гимзе. Также используют дополнительные бактериоскопические исследования: микроскопия в темном поле «висячей капли» крови и негативный метод Бурри, состоящий в просмотре исследуемой капли крови, смешанной с тушью, серебрение боррелий в мазках крови или мазкахотпечатках из органов. Биопробу ставят для дифференциации *B. recurrentis* с возбудителями эндемического возвратного тифа: морские свинки легко заражаются возбудителями клещевого возвратного тифа, а белые мыши и крысы – *B. recurrentis*. В качестве вспомогательного используют серологический метод с постановкой РСК.

Лечение. Применяют антибиотики тетрациклинового ряда, левомицетин, ампициллин.

Профилактика. Специфическая профилактика не проводится. Неспецифическая профилактика сводится к борьбе с завшивленностью населения, в эндемических очагах – с клещами и грызунами.

Лептоспиры (род *Leptospira*)

Лептоспиры являются возбудителями зоонозной бактериальной инфекции, характеризующейся волнообразной лихорадкой, интоксикацией, поражением капилляров печени, почек, ЦНС

Возбудитель *L. interrogans* относится к семейству *Leptospiraceae*, род *Leptospira* и включает более 200 сероваров.

Морфология. Лептоспиры представляют собой тонкие спирохеты размером 0.07-0.15x6-24 мкм с изогнутыми конидами. Двигательный аппарат представлен идущими от каждого полюса клетки по одной фибрилле. Число завитков 20-40. Слабо окрашиваются анилиновыми красителями, поэтому трудно различимы на препаратах, окрашенных по Граму и Романовскому–Гимзе. Легко различимы при микроскопии в темном поле и фазо-контрасте. Цист не образуют.

Культуральные и биохимические свойства. Аэробы. Источником углерода и энергии служат липиды (жирные кислоты и жирные спирты с 15 или более атомами углерода). Каталаза и оксидаза-положительны. Культивируются на питательных средах, содержащих сывороку или сывороточный альбумин, при температуре 28-30 °С. Особенность роста на жидкой питательной среде – отсутствие помутнения. Делятся поперечным делением. Растут медленно. Цист не образуют.

Антигенная структура. Имеют сложную антигенную структуру. Содержат общеродовой антиген белковой природы, выявляемый в РСК, а также вариантоспецифический поверхностный антиген липополисахаридной природы, выявляемый в реакции агглютинации. Таксономическим критерием для лептоспир служит антигенный состав. Основным таксоном является серовар. Серовары объединены в серогруппы (насчитывается более 25 серогрупп).

Распространение в природе. Лептоспиры широко распространены в природе. Среди них встречаются свободноживущие в почве и водоемах формы. Патогенным для человека и животных является вид *L. interrogans*, вызывающий лептоспироз.

Резистентность. *L. interrogans* чувствительна к высушиванию, нагреванию, низким значениям pH, дезинфицирующим веществам. При нагревании до 56 °С погибает в течение 25–30 мин. Кипячение убивает микроб мгновенно. В водоемах сохраняется до 30 дней, во влажных и щелочных почвах – до 280 дней, на пищевых продуктах – 1–2 суток.

Эпидемиология. Лептоспироз относится к природноочаговым зоонозам, с преимущественно фекальнооральным механизмом передачи возбудителя. Основным резервуаром и источником инфекции служат домовые и полевые грызуны, дополнительными – домашние животные (крупный рогатый скот, свиньи, собаки). У диких животных инфекция имеет хроническое течение без клинических проявлений, при этом возбудитель выделяется с мочой, загрязняя водоемы и почву. Каждый из сероваров циркулирует в популяции определенного вида животного и является самостоятельным возбудителем заболевания. Восприимчивость людей к лептоспирозу высокая, но больной человек, хотя и выделяет лептоспиры в окружающую среду, не имеет практического значения в распространении заболевания. Основные пути передачи: водный, алиментарный, контактный. Заболевание чаще регистрируется в летне-осенний период.

Факторы патогенности. Некоторые серовары *L. interrogans* характеризуются гемолитической и липазной активностью, продуцируют плазмокоагулазу, фибринолизин, цитотоксины.

Патогенез и клиника заболевания. Лептоспироз – острая инфекционная болезнь, которая вызывается различными сероварами *L. interrogans*.

Инкубационный период составляет 7-10 дней. Входные ворота - слизистые оболочки пищеварительного тракта, поврежденная кожа. Проникнув в организм, микроб с кровью разносится к органам ретикуло-эндотелиальной системы (печень, почки), где размножается и вторично поступает в кровь, что совпадает с началом болезни.

Возбудитель поражает капилляры печени, почек, ЦНС, что приводит к развитию геморрагий в этих органах. Болезнь протекает остро, с явлениями волнообразной лихорадки, интоксикации, с желтухой, развитием почечной недостаточности, асептического менингита. Летальность колеблется от 3 до 25-40 %.

Иммунитет. Перенесенная болезнь оставляет стойкий, преимущественно гуморальный, серовароспецифический иммунитет.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования служат кровь, спинномозговая жидкость, моча, сыворотка крови в зависимости от стадии заболевания. Для диагностики используют бактериоскопический (обнаружение лептоспир в темнопольном микроскопе), бактериологический и серологические методы (РА, РСК), а также применяют ПЦР. Биопробу на кроликах-сосунках.

Профилактика и лечение. Специфическая профилактика проводится вакцинацией по эпидемическим показаниям убитой нагреванием, корпускулярной вакциной, содержащей 4 основных серогруппы возбудителя. Для лечения используют антибиотики (пенициллин, тетрациклин) в сочетании с лептоспирозным гетерологичным иммуноглобулином, получаемым из крови иммунизированных волов. Неспецифическая профилактика сводится к борьбе с грызунами, вакцинации сельскохозяйственных животных, проведению зооветеринарных мероприятий, соблюдению личной гигиены.

Риккетсии (семейство *Rickettsiaceae*)

Семейство *Rickettsiaceae* объединяет группу грамотрицательных бактерий, облигатных внутриклеточных паразитов, поражающих человека, теплокровных животных, птиц и членистоногих.

Экология и Эпидемиология заболеваний человека и животных обусловлены широким кругом переносчиков (клещи, вши человека и белок, блохи крыс и кошек и др.). Болезни, вызываемые риккетсиями, называют риккетсиозами. Основоположниками учения о риккетсиях и риккетсиозах являются американский врач Г. Т. Риккетс, чешский врач-микробиолог С. Провачек и бразильский исследователь Роха Лима. С. Провачек погиб от сыпного тифа, а Г.Т Риккетс – от пятнистой лихорадки скалистых гор при изучении возбудителей этих болезней. В честь этих ученых Роха Лима предложил назвать возбудителей всего семейства риккетсиями, возбудителя пятнистой лихорадки Скалистых гор – *Rickettsia rickettsii*, а возбудителя сыпного тифа – *Rickettsia prowazekii*.

Таксономия риккетсий. Основывается на сравнении фенотипических, в том числе антигенных характеристик, клинико-эпидемиологических особенностей болезней, а также молекулярно-генетических данных, присущих отдельным представителям риккетсий. До недавнего времени семейство риккетсий включало роды *Rickettsia*, *Orientia*, *Ehrlichia* и *Coxiella*. По современной классификации (Е. П. Лукин, А. А. Воробьев, А. С. Быков, 2001) семейство *Rickettsiaceae* относится к классу *Alphaproteobacteria* (альфа1-протеобактерии) и включает три рода: *Rickettsia*, *Orientia*, и *Ehrlichia*. Род *Coxiella* исключен из семейства *Rickettsiaceae* и отнесен к гаммапротеобактериям (близкое родство к легионеллам).

К альфа 2-протеобактериям отнесено семейство *Bartonellaceae* – возбудители бартонеллеза, являющиеся также внутриклеточными паразитами. Ниже приведена классификация семейства риккетсий, патогенных для человека.

Риккетсии и близкородственные к ним бактерии, патогенные для человека

К настоящему времени известно 10 патогенных для человека риккетсий, 3 вида эрлихий, 5 видов бартонелл и 1 вид коксиилл (всего 19 видов). Заболевания, вызываемые группой родственных бактерий, соответственно называют «риккетсиозами», «эрлихиозами», «бартонеллезами», «коксииллезами».

Сохранилось клинико-эпидемиологическое деление риккетсий по связи с переносчиком. Выделена группа болезней, передающихся вшами и блохами (сыпной и крысиный тиф), клещами (группа клещевых лихорадок, эрлихиозы, ориенции).

Морфологические и трикриальные свойства. Риккетсии представляют собой мелкие короткие палочки размером 0,2-0,5х0,8-2 мкм, могут иметь кокковидную или нитевидную (до 40 мкм) форму. Размножаются бинарным делением. Грамотрицательные. Для риккетсий характерны мощный слизистый и микрокапсулярный слой. У всех морфологических форм риккетсий выражены трехслойная клеточная стенка, цитоплазматическая мембрана, виутриплазматические включения и вакуоли. Поверхностный слой клеточной стенки имеет дискретную глобулярную структуру, представленную протеинами с молекулярной массой от 17 до 190 кДа. У ориенций

цуцугамуши отсутствуют некоторые составные компоненты пептидогликана и ЛПС (мурамовая кислота, глюкозамин и окисленные жирные кислоты).

Риккетсии неподвижны, имеют фимбрии и пили. Последним приписывают функции конъюгационного канала, участвующего в передаче генетической информации.

Риккетсии не окрашиваются обычными бактериальными красителями, но окрашиваются по Романовскому–Гимзе и по Здроловскому. При окраске по Романовскому–Гимзе корпускулы риккетсий имеют голубовато-пурпурный цвет и расположены в протоплазме клеток. При окраске по Здроловскому ярко красные корпускулы расположены на голубом фоне, а при окраске по Гименесу – на зеленом фоне. Все риккетсии могут быть выявлены методом серебрения.

Культуральные и биохимические свойства. Риккетсии не растут на искусственных бактериальных средах. Для их культивирования используют развивающиеся куриные эмбрионы, культуры клеток, членистоногих переносчиков или чувствительных животных.

Риккетсии группы сыпного тифа так же, как и коксииеллы, хорошо растут в 7-суточных РКЭ при 36,5 °С, а возбудители клещевых риккетсиозов и ориенции – в 45-суточных РКЭ и 3234 °С при заражении РКЭ в желточный мешок.

Для культивирования риккетсий в культурах клеток используют культуры фибропластов белых мышей, почек сирийских хомячков, макрофагов крови собак, почек зеленых марышек, а также клеток эндотелия пупочной вены человека и животных.

Культивирование возбудителей риккетсиозов в организме членистоногих (платяные вши человека, блохи крыс, иксодовые клещи) сохранило значение для исследовательских целей.

К риккетсиям чувствительны многие виды лабораторных животных: белые мыши, крысы, морские свинки, кролики, собаки, некоторые виды обезьян. Поэтому их широко используют в риккетсиологии для исследовательских и практических целей (например, накопление риккетсий Провачека в легких белых мышей при интраназальном инфицировании; культивирование риккетсий во вшах при заражении последних в процессе питания на инфицированных кроликах или на искусственных мембранах, под которыми находится суспензия риккетсий).

В процессе культивирования риккетсии свои энергетические потребности удовлетворяют в основном за счет глутамата, что обеспечивает синтез АТФ, играющего ключевую роль в цикле Кребса. Дополнительно в энергетическом балансе используются глутамин, смесь альфа-кетоглutarовой и аспарагиновой и других органических кислот.

Риккетсии Провачека и Риккетса обладают собственной фосфолипазой А₂, играющей ключевую роль в процессе инфицирования клеток. Предполагается, что риккетсии получают из инфицированной клетки достаточный баланс метаболических посредников и определенное количество энергии. В отличие от хламидий, т.е. также облигатных внутриклеточных паразитов, они независимы от энергетического обмена клетки-мишени или от ее макромолекулярного синтеза, подобно вирусам.

Риккетсии после проникновения в клетку размножаются в ее протоплазме или ядре, накапливаясь в течение нескольких суток до 10⁸–10⁹ инфицирующих доз, в результате чего клетка гибнет, а высвободившиеся микробы поражают здоровые клетки.

Устойчивость риккетсий. Риккетсии относительно малоустойчивы к воздействию внешних факторов (температура, влажность, ультрафиолетовое и другие виды излучений), а также к дезинфектантам. Однако могут длительно сохраняться в высушенном состоянии, а также переживать в организме переносчиков (клещи, вши). *R. prowazekii* могут сохраняться в фекалиях вшей до 10 лет.

Антигенность риккетсии. Антигенность риккетсий обусловлена гликопротеинами и ЛПС, входящими в состав клеточной стенки. При этом спектр антигенных детерминант между отдельными представителями риккетсии настолько близок, что их нельзя идентифицировать с помощью поликлональных антител. Например, группа риккетсий

пятнистых лихорадок объединяет 22 серотипа, обладающих общими антигенными свойствами. ЛПС некоторых риккетсий (например, Провачека) имеют общие антигены с протеем. Поэтому для дифференциации риккетсий используют моноклональные антитела.

Факторы патогенности. Патогенез и Клиника. Факторами патогенности у риккетсий служат фимбрии и пили, ЛПС клеточной стенки, некоторые поверхностные белки, фосфолипаза A₂; экзотоксин риккетсии не образуют.

С помощью пилей или крупных протеинов внешней оболочки риккетсии прикрепляются к клетке-мишени (эндотелию, эритроциту, макрофагу и др.), затем с помощью собственной фосфолипазы действуют на липиды внешней мембраны клетки и разрушают ее.

Освобождающаяся при этом арахидоновая кислота конвертирует в физиологически активные соединения (простагландины и лейкотриены), которые изменяют проницаемость и тонус сосудов. Риккетсии же через дефекты в клеточной стенке уже через несколько минут проникают внутрь клетки, где формируется пузырь-фагосома, с находящимися в нем риккетсиями. В результате нескольких циклов деления (один цикл – 8–14 ч) в течение 72–96 ч, после заражения возникает популяция возбудителя численностью до 1000 бактерий в одной пораженной клетке. Переполненная риккетсиями вакуоль «лопается» подобно грибу-дождевику, риккетсии выходят за пределы клетки, попадают в лимфу, кровь и распространяются по всему организму, поражая новые клетке-мишени.

Возможен также выход риккетсий из клетки путем «почкования, при котором риккетсии «одеваются» в клеточную оболочку «хозяина».

Процесс поражения клеток риккетсиями и степень генерализации процесса определяются видовой принадлежностью риккетсий и рядом других условий, в том числе величиной инфицирующей дозы. Так, установлено, что инфицирование наиболее вероятно, если на одну клетку-мишень приходится не менее 10 риккетсионных клеток.

Процесс и механизм поражения отдельных видов клеток-мишеней разнообразен. Описанный выше процесс характерен для поражения риккетсиями эндотелия сосудов. В эритроцитах же, напротив, риккетсии не размножаются, так как они, попав в эритроцит, не успевают закончить цикл размножения из-за лизиса эритроцита.

Коксиеллы 1-й фазы, вследствие наличия у них липополисахаридной капсулы, устойчивы к действию ферментов в фаголизосомах клетки-мишени и могут годами персистировать в организме больных Ку-лихорадкой. Для риккетсий, так же как и для коксиелл, характерна персистенция, т. е. длительное переживание в организме, не вызывая патологического процесса, что обусловлено переходом бактерий в L-форму. или антигенной мимикрией, или же экранизацией, вследствие покрытия поверхности риккетсий иммуноглобулином. Все это может приводить к рецидивам болезни, например рецидиву сыпного тифа (болезни Брилла-Цинссера).

Поскольку при риккетсиозах поражаются высокоспециализированные клетки (эритроциты, макрофаги, эндотелий), выполняющие физиологические, биохимические, опорные функции, связанные с обменом, регулированием тонуса и проницаемости сосудов, системой циркуляции и антикоагуляции крови, репарацией сосудов, особенно микрокапилляров, происходит дезорганизация и нарушение морфологической целостности выполняемых ими функций, особенно в системе свертывания крови. Морфологически это выражается в образовании периваскулитов, кровоизлияний, тромбоза капилляров, т. е. возникает панваскулит. Одновременно нарастает количество физиологически активных веществ (эйкозаноидов) типа простагландинов, лейкотриена, фактора Хагемана и др., что ведет к нарушению регуляции системы коагуляции – антикоагуляции крови, изменению проницаемости и тонуса сосудов, появлению застойных явлений и нарушению кровообращения в различных органах.

Эпидемиология. Резервуаром и переносчиком риккетсиозов являются клещи, вши и блохи. Многие виды риккетсии постоянно обитают в клещах различных видов, сохраняя их многие годы путем трансвариальной передачи из поколения в поколение. В значительных количествах риккетсии выделяются с фекалиями переносчиков в окружающую среду. Таким образом, формируются очаги риккетсий и риккетсиозов.

Платяные вши, передающие возбудителей сыпного тифа, выступают лишь как трансмиссанты риккетсий, но не их хранители. В зтом случае резервуаром, хранителем риккетсий является человек.

Заражение человека, а также теплокровных прокормителей клещей происходит при присасывании инфицированных клещей, в результате чего происходит «впрыскивание» возбудителя в кровь и лимфу вместе со слюной или содержимым коксальных желез, препятствующим свертыванию крови. Заражение риккетсиями сыпного тифа при укусе инфицированной платяной вошью происходит исключительно путем втирания фекалий вшей, содержащих огромное количество возбудителя, через расчески на коже.

Крысиный сыпной тиф передается тропиковыми блохами – тем же механизмом, что и передача возбудителя сыпного тифа вшами.

Заражение человека риккетсиозами возможно также путем вдыхания аэрозолей, содержащих возбудителей (например, высохшие фекалии клещей, вшей).

Заболеваемость риккетсиозами, как правило, привязана к природным очагам и носит разрозненный спорадический характер. Доля риккетсиозов в общей инфекционной патологии в различных странах не превышает нескольких десятых процента от общего числа регистрируемых инфекционных заболеваний. Некогда распространенный во многих странах и вызывавший обширные эпидемии, сыпной тиф во второй половине XX столетия утратил свое значение, в том числе как инфекция военного времени; он сохранил ся лишь в Эфиопии и Руанде, а также в Перу.

Заболеваемость наиболее значимыми риккетсиозами находится на уровне 1000 2000 человек в год.

Несмотря на относительно невысокую заболеваемость риккетсиозами, органы здравоохранения осуществляют постоянный эпидемиологический надзор за этой группой болезней, совершенствуют их диагностику, профилактику и лечение. К этому побуждают также высокая легальность при риккетсиозах, особенно при запоздалом диагнозе и лечении, а также наличии атипичных «хронических» форм при некоторых риккетсиозах.

Клиника риккетсиозов. Развивается в соответствии с описанным выше патогенезом. При этом клинические проявления инфекционно-токсического синдрома у больных риккетсиозами не отражают видовой принадлежности риккетсий, т. е. не имеют патогномичных симптомов и признаков. Субъективно болезнь сопровождается развитием лихорадки с появлением озноба, недомогания, болей в мышцах и суставах. Объективно развивается гипертермия, гипотония, сыпь (как следствие нарушения проницаемости стенок кровеносных сосудов и нарушения гомеостаза), развиваются десквамативно-пролиферативные воспалительные процессы, геморрагические проявления нетолько на коже, но и во внутренних органах, прежде всего головном мозге, сердце, почках, печени, легких, что ведет к недостаточному кровоснабжению и нарушению функции этих органов.

При тяжелых формах риккетсиозов развиваются осложнения с явлениями диссеминированного внутрисосудистого свертывания (сыпной тиф, марсельская лихорадка и др.). Вследствие нарастающей функциональной недостаточности жизненно важных органов (сердце, почки, половной мозг) и активации микрофлоры наступает гибель больных. При хронических формах коксиеллеза патология усугубляется образованием иммунных комплексов, вызывая аллергические процессы и усугубляя воспалительные процессы.

При клещевых риккетсиозах на участках кожи, соответствующих месту присасывания инфицированного клеща, в первые 3–5 дней формируется «первичный аффикс» в виде па-

пулы с последующим некрозом в центре, фокусный васкулит и инфильтративновоспалительная реакция с клеточной инфильтрацией.

Микробиологическая диагностика. Основана на клинико-эпидемиологических данных и лабораторных исследованиях. Лабораторное подтверждение диагноза играет иногда решающую роль (атипичные, стертые и другие формы болезни). Оно включает способы выявления (выделения) возбудителя, а также обнаружение специфических антител и антигенов. Обнаружение возбудителя микробиологическими методами проводится до лечения антибиотиками путем введения исследуемого материала (кровь, биопсии из высыпаний на коже и др.) чувствительным к риккетсиям лабораторным животным (белые мыши, крысы, морские свинки, хомяки) или куриным эмбрионам и культурам клеток.

Возможно также иммуногистологическое исследование биоптатов. Однако основным методом специфической диагностики риккетсиозов является серологический: определение специфических антител в крови. С этой целью применяют РСК, РА, РИГА, РИФ, ИФА.

Лабораторное подтверждение риккетсиозов возможно лишь на второй неделе болезни. К этому времени у 20-40 % больных выявляются специфические антитела в низких титрах: в РСК 1:10-4:40; в РИФ – 1:20-4:80; в ИФА – 1:500-4:1000. Максимальных величин титры антител достигают на 1530е сутки (при отсутствии лечения антибиотиками).

При этом обязательно должны исследоваться «парные» сыворотки, взятые в начале болезни и через 7-14 дней и позже от начала болезни.

Лечение. При всех риккетсиозах эффективны антибиотики тетрациклинового ряда. Препараты пролонгированного действия (доксциклин, миноциклин) оказывают терапевтический эффект уже после однократного или двукратного введения. При отсутствии тетрациклинов возможно применение хлорамфеникола.

Профилактическое назначение антибиотиков при риккетсиозах весьма эффективно.

Профилактика. Неспецифические меры профилактики риккетсиозов сводятся к уничтожению переносчиков (вшей, блох, клещей) наиболее эффективным способом (дезинсекция) или к устранению условий для контакта с ними (периодические осмотры на педикулез, на носительство клещей, ношение клещезащитной одежды и др.).

Специфические меры профилактики возможны путем проведения вакцинаций. Разработаны живые и инактивированные вакцины против сыпного тифа, инактивированная вакцина против пятнистой лихорадки Скалистых гор. Однако вакцинопрофилактика не является основным способом профилактики риккетсиозов, так как 'заболеваемость ими в отсутствие переносчика обычно не носит массового характера; заболевания неконтагиозны, имеются эффективные средства борьбы с переносчиком, риккетсиозы хорошо лечатся антибиотиками, возможна также химиопрофилактика риккетсиозов.

Это не исключает необходимости иметь в арсенале медицинской службы эффективные вакцины и способы вакцинации против таких риккетсиозов, как сыпной тиф и др. Тем более такие вакцины нужны для профилактической вакцинации отдельных групп населения («групп риска»), к которым, прежде всего, относятся сотрудники бактериологических и эпидемиологических лабораторий, работники, обслуживающие пассажирские поезда, вокзалы и другие объекты массового скопления людей.

Риккетсии группы сыпного тифа

Возбудителем эпидемического сыпного тифа и болезни Брилля–Цинссера является *R. prowazekii*.

Эпидемический сыпной гиф (син. вшивый, голодный, тюремный, военный и т.д.) – острый антропоноз с трансмиссивным механизмом распространения платяными вшами. В отсутствие переносчика неконтагиозен. Клинически характеризуется лихорадкой, тяжелым течением в связи с поражением кровеносных капилляров с нарушением

кровообращения жизненно важных органов (мозг, сердце, почки), появлением розеолезной и петехиальной сыпи.

Природный резервуар отсутствует. Таксономия и общая характеристика возбудителя. Возбудитель – *R. prowazekii*, открытый С. Провачеком в 1915 г., является типичным представителем возбудителей группы сыпного тифа, относится к роду *Rickettsia* семейства *Rickettsiaceae* подгруппы альфа 1-протеобактерий; паразитирует только в цитоплазме чувствительных клеток. Хорошо культивируется в организме платяных вшей, желточных мешках РКЭ, легких белых мышей и в культурах перевиваемых линий клеток; обладает гемолитическими свойствами, способен формировать негативные колонии («бляшки») в культуре клеток; вызывает токсикоз в организме чувствительных биомоделей (белые мыши, морские свинки и др.) и человека: при окраске по Здродовскому окрашивается в красный цвет. Устойчив к действию факторов внешней среды; длительно сохраняется в высохших фекалиях инфицированных вшей, в других препаратах – нестабилен, легко инактивируется под влиянием положительных температур и дезинфектантов (растворы щелочи, хлорамина, первомуря и др.); имеет общие антигены с риккетсиями Музера и протеом 0X19.

Эпидемиология и механизм заражения. Заражение реализуется либо втиранием фекалий инфицированных вшей через расчески кожи, либо путем вдыхания пылевидного аэрозоля из высохших инфицированных риккетсиями фекалий. Заражающая человека доза очень мала и составляет 1/50–1/100 ID для морских свинок.

Сыпной тиф известен с древних времен. Обширные эпидемии сыпного тифа сопровождали голод, войны, экономические и другие потрясения. Эндемические районы сохранились на высокогорных плато Эфиопии, Бурунди и, возможно, Перу.

Клиника, диагноз, лечение. Инкубационный период варьирует, составляя в среднем 10–14 дней. Начало заболевания острое, клинические проявления обусловлены генерализованным поражением системы эндотелиальных клеток кровеносных сосудов в микроциркуляторной их части, что приводит к нарушению каскада тромбоантитромбообразования, содержания кининов и других эйкозаноидов, повышению продукции некоторых цитокинов и нарушениям в системе комплемента. Морфологическую основу болезни составляет генерализованный десквамативнопролиферативный панваскулит с формированием розеолезной и петехиальной сыпи на кожных покровах. Болезнь протекает тяжело, с высокой температурой, симптомами поражения сердечнососудистой и нервной систем (падение артериального давления, бред, психоз и т.д.). Диагноз осуществляется по клинико-эпидемиологическим данным, подкрепляется лабораторным исследованием на специфические антитела (РСК, РНГА, ИФА и др.). Летальность без лечения – до 20%, при госпитальном уходе и лечении тетрациклином – не выше 3,8%. Быстрое и эффективное этиотропное лечение осуществляется однократным (200 мг) или двукратным (100 мг в 2 приема с интервалом в 12 ч) приемом доксициклина, при его отсутствии – препаратами тетрациклинового ряда.

Профилактика. Осуществляется комплексом мер, включающих изоляцию завшивленных больных, их госпитализацию, дезинсекцию и дезинфекцию в очаге. Наиболее эффективны препараты, содержащие перметрин, а также назначение больному бутадиена. Для специфической профилактики разработана живая вакцина из штамма Е, которая применяется в комбинации с растворимым антигеном риккетсии Провачека (живая комбинированная сыпнотифозная вакцина из штамма “Е”–ЖКСВЕ), а также инактивированная вакцина из растворимого антигена. Прививки осуществляются подкожно одно и двукратно. Иммунитет – непродолжительный, клеточногуморальный.

Болезнь Бриля (син. рецидивный, повторный, спорадический сыпной тиф). Получила название по фамилии ньюйоркского врача Н. Брилля, впервые описавшего данную разновидность риккетсиоза Провачека в 1910 г. Впоследствии этот же риккетсиоз изучил Цинссер. Представляет собой не что иное, как рецидив (спустя 3 года – 60 лет) после

ранее перенесенного эпидемического сыпного тифа. Возбудитель тот же – *R. prowazekii*. Больные данной формой неоднократно служили источником внутрисемейных и нозокомиальных вспышек эпидемической формы сыпного тифа. Встречаются среди людей на территориях, некогда затронутых эпидемиями вшивого тифа.

Клинически протекает как эпидемический тиф легкой и средней тяжести.

Патоморфология и патофизиология инфекционного процесса те же, что и при эпидемической форме. Различие заключается в эпидемиологии (нет переносчика, отсутствует сезонность проявления, источник и реализация способа заражения) и патогенезе начальной стадии болезни. Она возникает вследствие активации латентно «дремлющих» риккетсий.

Микробиологическая диагностика. Затруднена неопределенностью симптоматики на первой неделе заболевания (до появления сыпи) и ее сходством с симптомами при инфекциях, чаще брюшнотифозной. Диагноз устанавливается на основании клинкоэпидемиологических данных с учетом анамнеза больного и подкрепляется серологическим исследованием со специфическим антигеном. При отсутствии переносчика в очаге лечение может осуществляться без изоляции больного, в зависимости от его состояния. Прогноз благоприятен даже в отсутствии лечения антибиотиками – летальность не выше 1 %.

Профилактика. Меры профилактики те же, что и при эпидемической форме. Специфическая профилактика невозможна.

Возбудитель эндемического (крысиного) сыпного тифа (*R. typhi*)

Крысиный (син. эндемический, блошиный, маньчжурский, корабельный, малайский, городской и др.) сыпной тиф – острое инфекционное заболевание риккетсиозной природы, связанное с эктопаразитами крыс, мышей и кошек, приуроченное преимущественно к территориям с тропическим и субтропическим климатом, благоприятствующим существованию в природе тропиковых блох и блох кошек.

Болезнь выделена в самостоятельную форму, отличающуюся от вшивого сыпного тифа, русскими врачами (С. С. Боткиным, С. С. Зимниким и В. А. Барыкиным) в 1906-1910 гг. под названием маньчжурский сыпной тиф; окончательная номинация болезни принадлежит Макси (1926).

Таксономия и общая характеристика возбудителя. *R. typhi* – типичный представитель риккетсий группы сыпного тифа с несколько сниженной по сравнению с *R. prowazekii* в отношении человека вирулентностью. Возбудитель обнаружен, выделен и идентифицирован Г. Музером и соавт. в 1926-1928 гг. Относится к роду *Rickettsia* семейства *Rickettsiaceae*: паразитирует внутриклеточно. Морфологические, ростовые, тинкториальные характеристики идентичны таковым для возбудителя вшивого сыпного тифа, отличаясь более низкими показателями. Имеет общие антигены с *R. prowazekii* и протеом OX19

Эпидемиология. Инфекция в отсутствие блох не контагиозна, заболеваемость носит преимущественно спорадический характер с незначительным подъемом в осенне-зимнее время. Болезнь широко распространена в странах тропического и субтропического пояса (Китай, Индия, Индонезия, Эфиопия, страны Средиземного моря, югозапад США, Мексика и др.). В бывшем СССР очаг крысиного риккетсиоза существовал в Аджарии (г. Батуми) и в Азербайджане; в России риккетсиоз отсутствует. Стойкие очаги инфекции частично совпадают с очагами чумы, что объяснимо общностью переносчика. Инфицированность блох *R. typhi* достигает 7-18%. Механизм заражения подобен таковому при эпидемическом сыпном тифе – путем втирания инфицированных фекалий блох через расчесы кожи или вдыхания пылевидных частиц из высохших фекалий.

Патогенез, клиника, диагноз, лечение. Патогенез болезни сходен с таковым при риккетсиозе Провачека, отличается более умеренными морфологическими изменениями в пораженных органах и микроциркуляторном русле сосудистой системы. Первичный аффект на месте входных ворот инфекции отсутствует.

Болезнь возникает остро после инкубационного периода в 5–15 дней, сопровождается обшими явлениями инфекционного токсикоза (озноб, лихорадка, головная боль, миалгия, недомогание, бессонница и др.), что затрудняет ее диагностику: Характерна сыпь розеолезнопапулезного или макулопапулезного характера, часто (45-62 %) распространяющаяся на ладони и подошвы. Лихорадочный период при среднетяжелом течении примерно 14 дней. Рецидивы и повторные заболевания не отмечены. Летальность в отсутствие лечения – не более чем у 5–10 % госпитализированных.

Диагноз устанавливается на основании клинкоэпидемиологических данных, подкрепляется исследованием сыворотки крови больного в серологических реакциях (РСК, РИГА, РИФ, ИФА и др.). Дифференциация от вшивого сыпного тифа основана на различии (в 24 раза) титров антител при постановке реакций с корпускулярными антигенами обеих риккетсий.

Быстрый лечебный эффект достигается при терапии ангибиотиками тетрациклинового ряда, в том числе и однократным приемом доксицилина.

Профилактика. Вакцинопрофилактика нерациональна. Неспецифическая профилактика достигается дезинсекционно дератизационными мероприятиями в очагах инфекции и повышением социальногигиенических стандартов жизни населения.

Риккетсии группы клещевых риккетсиозов

Возбудитель Североазиатского риккетсиоза

Североазиатский клещевой риккетсиоз (син. клещевой сыпной тиф Азии, клещевой риккетсиоз Сибири и др.) – природноочаговый, облигатно трансмиссивный.

Впервые болезнь выявлена в России в 1934-1935 гг. на Дальнем Востоке военным врачом Е. И. Миллем и описана им в 1934 г. под названием клещевая пятнистая лихорадка Приморья. Возбудитель выделен из крови больного в 1936 г. О. С. Коршуновой, позднее идентифицирован как самостоятельный вид риккетсий.

Таксономия и общая характеристика возбудителя. *R. sibirica* (лат. *siberica*) – типичный представитель риккетсий группы клещевых пятнистых лихорадок, серологически имеет общие антигены с другими риккетсиями данной группы, отнесен к роду *Rickettsia* семейства *Rickettsiaceae*, паразитирует в цитоплазме и ядре чувствительных клеток. Достаточно хорошо культивируется в клещах надсемейства *Ixodoidea*, несколько хуже в перевиваемых линиях клеток и желточных мешках РКЭ. В культурах клеток формирует негативные колонии. Гемолитическая способность и способность к токсикозу в организме чувствительных биомоделей выражены слабо. При окраске по Здродовскому окрашивается в красный цвет. К действию факторов внешней среды неустойчив, быстро инактивируется при положительных температурах и под влиянием общераспространенных дезинфектантов. Фенотипические, серологические и генотипические характеристики идентичны таковым у риккетсии Риккетса и риккетсии Конори, однако вирулентность для человека и экспериментальных животных более низка.

Эпидемиология и механизм заражения. Поддержание и распространение возбудителя в природных очагах связаны со многими видами иксодовых клещей родов *Dermacentor* и *Haemaphysalis*. В отсутствие переносчика болезнь неконтагиозна. Природные очаги инфекции и, соответственно, заболеваемость устойчиво существуют на территориях Азиатской части России (Красноярский, Алтайский, Хабаровский, Приморский края; Амурская область, Тыва, Хакасия) и сопредельных государств (Казахстан, Китай, Монголия). Индивидуальная инфицированность клещей на эндемичных (Республика Алтай) и неэндемичных (Омская область) территориях колеблется в диапазоне 0.8-6,2 % (Н. В. Рудаков и соавт., 1998). Заражение человека происходит в результате нападения и присасывания клеща на всех стадиях его развития. Заболеванью подвержены люди всех возрастов независимо от пола и профессии; четко выражена сезонность (март сентябрь) болезни с пиком в апрелемае.

Клиника, диагностика, лечение. Механизм заражения, патогенез и клиническая картина болезни идентичны таковым при других клещевых риккетсиозах, отличаясь

меньшей выраженностью последней. Первичную основу процесса составляют патофизиологические и морфологические нарушения в микроциркуляторном русле сосудистой системы. Инкубационный период – 3–7, редко 10–14 дней. Заболевание протекает как острая лихорадка с недомоганием, ознобом, головной болью, развитием генерализованной сыпи; продолжается 7–12 дней. Легальность в отсутствие лечения антибиотиками – не выше, осложнения редки, рецидивы болезни не описаны.

Для клинической картины характерна триада признаков: первичный аффект на месте укуса клеща, сыпь, лихорадка. Диагноз устанавливается либо по триаде признаков, либо по клинкоэпидемиологическим данным в случае отсутствия одного из ее компонентов (нет первичного аффекта, сыпь не характерна и непродолжительна, клиническая картина не выражена), подкрепляется лабораторным исследованием сывороток крови больного со специфическим групповым антигеном (РСК, РИГА, РИФ).

Лечение и профилактика. Лечение эффективно тетрациклинами. Вакцинопрофилактика не разработана. Экстренная профилактика может осуществляться по факту укуса клеща однократным приемом доксицилина или других эффективных антибиотиков; Не специфическая противоклещевыми мероприятиями (защитная одежда, репелленты группы синтетических пиретроидов) и информацией врачей и населения на эндемичных территориях об опасности заболевания клещевыми инфекциями

Возбудитель марсельской лихорадки (*R. conori*)

Марсельская лихорадка (син. прыщевидная лихорадка, болезнь Карпуччи–Олмера, средиземноморская лихорадка, астраханская лихорадка и др.) – острая инфекционная болезнь, вызываемая *R. conori*, поддерживаемой и распространяемой в природе клещами-иксодидами, основными из которых являются *Rhipicephalus sanguineus*, *Haemophysalis leachi* и др.

Болезнь описана как самостоятельное заболевание в 1910 г. Конором и Брушем в Тунисе; обнаружена в бытность СССР (Крым) А. Я. Алымовым в 1936 г.

Таксономия и общая характеристика. Этиологический возбудитель – *R. conori*, идентифицирован в 1932 г; Каминоиегрос и Конто, является типичным представителем природноочаговых риккетсиозов, антигенно неотличимым от других риккетсий клещевой группы. Морфологические и тинкториальные свойства аналогичны таковым у *R. sibirica*. Имеет общие антигены с другими риккетсиями клещевой группы. По серологическим характеристикам штаммы возбудителя, циркулирующие в природе, однородны. В отсутствие переносчика заболевание неконтагиозно.

Эпидемиология, механизм заражения. Природные очаги инфекции приурочены к ареалам обитания клещей в бассейне Средиземного моря, на западе, центре и юге Африки и прибрежных районов Индии. На Американском и Австралийском континентах болезнь не обнаружена.

Механизм заражения аналогичен таковому при других клетевых риккетсиозах – через укус клеща.

Клиника и патогенез. Патогенез инфекции, клиническое течение и патоморфология типичны для других клещевых риккетсиозов, в частности клещевого риккетсиоза Азии.

Микробиологическая диагностика. Диагноз устанавливается по клинкоэпидемиологическим данным, важнейшими из которых является триада признаков «первичный аффект, лихорадка, сыпь, подкрепляется серологическим исследованием крови больных (РИГА, РИФ). Выявление первичного аффекта зависит от внимательности практических врачей в очаге; отсутствие его (до 50 % случаев) связано с аэрогенным механизмом инфицирования за счет аэрозоля из гемолимфы инфицированных клещей при их механическом раздавливании во время ухода за собаками. Прогноз в целом благоприятен, хотя летальность у лиц пожилого возраста может достигать 6 %.

Лечение, профилактика аналогичны таковым при других клещевых риккетсиозах (см. клещевой риккетсиоз Азии). Высокоэффективна однодневная терапия доксициклином (две оральные дозы по 200 мг с интервалом в 12 ч).

Специфические меры профилактики не применяются.

Возбудитель везикулезного риккетсиоза (*R. akari*)

Везикулезный риккетсиоз (сип. риккетсиозная оспа, оспоподобный риккетсиоз, гамазовый риккетсиоз и др.) – остролихорадочное заболевание риккетсиозной этиологии с внутригородской локализацией и благоприятным исходом. Природные очаги инфекции вне жилищ человека или мест постоянного его пребывания не обнаружены. Инфекция неконтагиозна.

Таксономия и общая характеристика возбудителя.

Возбудитель болезни – *R. akari*, выделен и идентифицирован в США и в бывшем СССР независимыми группами исследователей (R Хюбнер и соавт., 1946; И. Р. Дробинский и др., 1948–1957; С. М. Кулагин, 1952–1953; В. М. Жданов, 1950–1954). Относится к роду *Rickettsia* семейства *Rickettsiaceae*. Типичный представитель клещевых риккетсиозов с невысокой вирулентностью; паразитирует в цитоплазме и ядрах чувствительных клеток, гемолитические свойства и способность к токсикозу в организме чувствительных биомоделей не выражены, хорошо формирует бляшки в культуре клеток; окрашивается по Здродовскому в красный цвет, имеет общие антигены с другими риккетсиями клещевой группы. К действию факторов внешней среды неустойчив; легко инактивируется под влиянием положительных температур и обычных дезинфектантов.

Эпидемиология, механизм заражения. Болезнь периодически регистрируется на уровне единичных заболеваний в некоторых городах Атлантического побережья США, тогда как Донбасский очаг болезни в СССР в результате интенсивных дезинсекционных мероприятий к 1960м годам ликвидирован.

Клиническая характеристика. Механизм заражения, патогенез и клиника болезни типичны для клещевых риккетсиозов, отличаясь некоторыми деталями. В частности, менее выражено поражение осюкмишенной (эндотелиальных клеток сосудистой системы), что обуславливает экссудативный характер кожных высыпаний (везикулезная сыпь) с быстрой ее инволюцией к 7–9-му дню после начала болезни. Первичный аффект исчезает значительно позже, спустя 2–3 недели после окончания лихорадки. Летальные исходы не описаны. Инкубационный период составляет 5–8 дней; в клинике преобладают общие симптомы лихорадочного состояния (повышение температуры, озноб, недомогание, головная боль, гиперемия лица и слизистых, гипотония и др.), которые у большинства больных сохраняются не более 6 дней.

Прогноз благоприятен, осложнения редки, рецидивы не описаны. Клиникоэпидемиологический диагноз (первичный аффект, лихорадка, сыпь) подкрепляется выявлением специфических антител с антигеном риккетсий клещевой группы в крови заболевших (РСК, РИГА, РНИФ).

Лечение. Быстро и эффективно осуществляется антибиотиками тетрациклинового ряда по обычным схемам их применения.

Профилактика. Вакцинопрофилактика нерациональна. Не специфическая профилактика осуществляется комплексом дератгационных и дезинсекционных мероприятий в очагах.

Возбудитель пятнистой лихорадки Скалистых гор (*R. rickettsii*)

Пятнистая лихорадка Скалистых гор – риккетсиозной этиологии с трансмиссивным механизмом распространения с участием иксодовых клещей. В отсутствие переносчика неконтагиозна.

Таксономия и общая характеристика возбудителя. Возбудитель болезни – *R. rickettsii*, открыт Г. Риккетсом в 1909 г, относится к роду *Rickettsia* семейства *Rickettsiaceae*; паразитирует в цитоплазме и ядрах чувствительных клеток. Хорошо культивируется в организме клещей различных видов и в перевиваемых линиях клеток;

накопление в желточных мешках РКЭ или в организме морских свинок; гемолитические свойства выражены, в культурах клеток формирует негативные колонии («бляшки»); в организме чувствительных биомоделей вызывает токсикоз; воспринимает окраску по Романовскому–Гимзе или по Гименесу; к действию факторов внешней среды неустойчив, в инфицированных клещах сохраняется несколько месяцев, легко инактивируется обычными дезинфектантами. Вирулентность природных популяций возбудителя широко варьирует; имеет общие антигенные сайты к другим риккетсиям данной группы.

Эпидемиология и механизм заражения. Заражение реализуется через укус (присасывание) лесных клещей *D. andersoni* (запад США), собачьих – *D. vaziabi/is* (восток и юго-восток США) и бразильских клещей *A. cajensis* (Бразилия, страны Панамского перешейка). Возможно внутрилабораторное заражение инфицированным риккетсиями аэрозолями.

Заболевание вне территории Америки не встречается; в природе возбудитель поддерживается за счет циркуляции в цепи диких животных, грызунов и клещей, в окружении человека – за счет собак и клещей.

Клиника, диагноз, лечение. Инкубационный период составляет в среднем 6-8 дней. Начало заболевания острое, клинические проявления обусловлены генерализованным панваскулитом с первичным нарушением функций эндотелиальных клеток кровеносной системы и последующим развитием патологических явлений за счет дисбаланса эйкозаноидов, каскада коагуляции–антикоагуляции крови и нарушениями в системе комплемента. Для диагностики типичного заболевания характерна триада признаков: указание на укус или контакт с клещами, макулопапулезная сыпь, захватывающая ладони и подошвы, лихорадочное состояние с высокой температурой. Первичный аффект на месте укуса клеща, как правило, не развивается. Заболевание отличается сезонностью, обусловленной активностью клещей в этот период времени года. Окончательный диагноз подкрепляется серологическим обнаружением специфических антител в РСК, РНИФ и пр. Этиотропное лечение осуществляется антибиотиками широкого спектра действия (тетрациклины, доксициклин).

Ориентиозы (возбудители лихорадки цуцугамуши)

Лихорадка цуцугамуши (син. краснотелковый риккетсиоз, кустарниковый тиф, речная лихорадка, тропический клещевой сыпной тиф) – острая инфекционная болезнь, вызываемая *Orientia tsutsugamushi*. Возникает у человека вследствие присасывания личинок краснотелковых клещей.

Таксономия и общая характеристика возбудителя. Возбудитель – *R. tsutsugamushi* (с 1997 г. *O. tsutsugamushi*), открыт Хаяши в 1905–1923 гг. Относится к роду *Orientia* семейства Rickettsiaceae подгруппы альфа1 прелгеобактерий. Имеет шесть серологических групп.

По биологическим характеристикам, обеспечивающим циркуляцию возбудителя в природе и распределение в чувствительных клетках, идентичен риккетсиям клещевой группы. Имеет общий антиген с протеом **OX19**.

Эпидемиология. Цуцугамуши – типичный природноочаговый зооантропоноз клещевой группы, связанный с обитанием краснотелковых клещей в прибрежных районах стран западной части Тихого океана (Япония и Океания). В России болезнь встречается на крайнем юге Приморского края. Возбудитель поддерживается преимущественно в циклах циркуляции между мелкими грызунами и членистоногими, а также в результате трансвариальной и трансстадийной передачи у последних. Инфицирующая доза исключительно мала (единицы клеток).

В Японии в 1980-е годы ежегодно регистрировали до 1000 заболеваний, в Малайзии в 1970-е годы свыше 500 000. Для России эпидемиологического значения болезнь не представляет. Выражена сезонность заболеваемости с двумя подъемами – весенне-летним (апрель–июнь) и осенним (сентябрь–ноябрь), – связанная с нападением личинок

клещей различных видов. Присасывание личинок безболезненно, на месте укуса формируется первичный аффект.

Клиника, лечение. Инкубационный период – в пределах 5-21 дня, в среднем 7–10 дней. Вследствие вариабельности вирулентности природных популяций возбудителя, до V, инфицированных переносят инаппарантную инфекцию.

Для клиники характерны общие симптомы клещевых риккетсиозов, т. е. острое начало с появлением озноба, лихорадки, головной боли, миалгии, гипотонии, регионального лимфаденита, а затем и генерализованной лимфаденопатии. У большинства больных рано, с 4–7-го дня болезни, развивается макулопапулезная, реже геморрагическая сыпь на коже туловища, реже – на ладонях и стопах.

Микробиологическая диагностика основана на клиникоэпидемиологических данных и подкрепляется серологическими исследованиями на антитела либо к протеину ОХ19, к специфическим антигенам клещевой группы в РСК, РНИФ, ИФА. В отсутствие лечения антибиотиками широкого спектра действия прогноз неблагоприятен. Летальность в прошлом достигала 40 %.

В связи с существованием антигенных вариантов ориентаций возможно повторное заболевание, так как предшествующее, обусловленное одним чипом, не создает прочного иммунитета против другого. Специфические антитела в крови переболевших сохраняются более 10–20 лет.

Лечение антибиотиками тетрациклинового ряда эффективно купирует инкубационный процесс и приводит к быстрому (45 дней) излечению больных.

Специфическая вакцинопрофилактика не разработана: предупреждение болезни может осуществляться периодическим (раз в неделю) оральным приемом доксициклина при пребывании, например, туристов в эндемических местностях и комплексом профилактических мероприятий, аналогичных таковым при других клещевых риккетсиозах.

Эрлихии (возбудители эрлихиозов)

Эрлихии представлены группой облигатных внутриклеточных грамотрицательных бактерий, паразитирующих в эндотелиальных клетках и циркулирующих клетках крови, преимущественно лейкоцитах (паразиты лейкоцитов – возбудители «лейкоцитарных риккетсиозов»).

Выделены в род *Erlchia* семейства *Rickettsiaceae* подгруппы альфа 1-протеобактерий. По нуклеотидному последовательности гена, кодирующего 16S рибосомальную РНК, разделены на 4 геногруппы, включающие все известные к настоящему времени эрлихии, поражающие жвачных животных (коров, овец, оленей, косуль, лошадей и др.), человека, рыб и насекомых. Патогенные для человека эрлихии входят в три **генагруппы**.

Родовое название «*Erlchia*» было предложено Ш. Д. Мошковским в 1945 г. в честь Пауля Эрлиха для группы внутриклеточных микроорганизмов, имеющих отчетливый трипельт к гемоплазматическим клеткам.

Возбудитель болезни, обладающий вышеуказанными свойствами, был впервые обнаружен в Алжире французскими исследователями Dontaen и Lesloquard в 1935 г. при изучении гранулоцитопении собак и назван *Rickettsia canis*, а позднее номинирован Ш. Д. Мошковским как *E. canis*. С 1981 г., после более точной идентификации возбудителя лихорадки сеннетсу, родовое название близкородственных по генотипическим, антигенным, а впоследствии и по молекулярно-генетическим характеристикам микроорганизмов было распространено на возбудителей моноцитарного и гранулоцитарного эрлихиоза у людей и животных.

Отдельные случаи моноцитарного эрлихиоза выявлены серологически в Европе (Португалия, Испания, Бельгия), а также на территории Республики Мали (Африка).

История изучения гранулоцитарного эрлихиоза человека еще более коротка. Она начинается с момента обнаружения в 1994 г. доктором Д. Бэккеном и соавт.

эрлихиального патогена внутри нейтрофилов человека, больного тяжелой лихорадкой, схожей по манифестации с клинической картиной моноитарного эрлихиоза.

Морфология, культивирование, идентификация эрлихий. Все эрлихии, патогенные для человека, размножаются в моноцитах, макрофагах. Их жизненный цикл осуществляется внутри цитоплазматических вакуолей, так называемых «морул», т. е. в фагосомах (эндосомах), клетки, содержащих скопление эрлихиозных частиц. Единственным субстратом накопления эрлихий являются макрофагоподобные (линия собачьих макрофагов ДН 82) или эпителиоподобные (линия эндотелиальных клеток человека, клетки VERO, HeLa, ЛЭЧ и некоторые другие) перевиваемые клетки эукариотов. Накопление эрлихий в них незначительно, процесс весьма трудоемок и занимает длительное время (до 20-40 суток). Вероятно, это является одной из причин довольно редкого выделения эрлихий от больных людей. Для размножения *E. semetsu*, кроме того, могут быть использованы белые мыши, у которых возбудитель вызывает генерализованную инфекцию с накоплением микроорганизма в макрофагах перитонеальной жидкости и в селезенке.

Морфологически все виды эрлихий представляют небольшие плеоморфные кокковидные или овоидные микроорганизмы, приобретающие темно-голубой или пурпурный оттенок при окраске по Романовскому. Обычно их обнаруживают в вакуолях – фагосомах цитоплазмы инфицированных эукариотических клеток, в виде компактных скоплений отдельных частиц паразита, внешне имеющих конфигурацию ягоды тутового дерева; последнее послужило основанием назвать такие скопления морулами. Небольшие цитоплазматические вакуоли клеткамишени содержат обычно 1–5 эрлихий, но количество инфицированных вакуолей может достигать 400) и более на одну клетку.

При электронномикроскопическом исследовании установлена сходная с риккетсиями ультраструктура эрлихий и идентичность способа размножения (простым бинарным делением).

Эрлихии не имеют общих специфических антигенов с риккетсиями сыпнотифозной и клещевой группы, а также *S. burnetii* и бор релиями – возбудителями болезни Лайма. Внутри же группы имеют антигенные перекресты с эрлихиями, патогенными для животных.

Эпидемиология. Механизм заражения, существование и распространение возбудителей моноцитарного и гранулоцитарного эрлихиозов человека тесно связаны с иксодовыми клещами и их естественными прокормителями. Эрлихии распространены в США и других странах; возбудитель гранулоцитарного эрлихиоза обнаружен у лошадей, коз и собак во многих странах Европы.

Заболевание у людей имеет сезонный характер, связанный с активностью переносчиков клещей; эрлихиозами болеют люди любого возраста – от младенцев до лиц преклонного возраста, но истинная заболеваемость неизвестна из-за трудностей диагностики и отсутствия обязательной регистрации заболеваний.

Механизм заражения эрлихиями, связанный с клещами, повидимому, реализуется через слюну переносчиков. Время, необходимое для переноса инфекции животным, составляет примерно 6 ч.

Факторы патогенности у эрлихий изучены недостаточно. Очевидно, что избыточная, нерегулируемая продукция цитокинов, таких как ФНОα, ИФНγ, ИЛ10 и некоторых других, под влиянием возбудителя является ключевой в развитии патологического процесса на уровне инфицированного макроорганизма. Цитокины в избыточном количестве индуцируют серьезные повреждения клеток мишеней, что и сопровождается развитием патологического процесса, как это подтверждено в наблюдениях за больными марсельской лихорадкой. Каким образом на внутриклеточном уровне происходит индукция генов связанных с цитокинами, неясно.

В качестве факторов патогенности рассматривается формирование «спороподобных» корпускул, выход их из клеткамишени путем «почкования» с последующим заражением прилегающих соседних клеток эндотелия.

Кроме того, во внешней оболочке возбудителя гранулоцитарного эрлихиоза выявлены два протеина – с молекулярной массой 44 и 153 кДа, играющие роль алгезинов, которые способствуют связыванию с лецитинсодержащими доменами клегок последнего, а также в регуляции экспрессии генов клеткой хозяина.

Патогенез и патологическая анатомия эрлихиозов. Патогенез и гистоморфологические изменения в органах и тканях больных эр лихиозами изучены недостаточно. Основные данные получены на чувствительных к эрлихиям приматах (макака-резус), а также на лошадях, собаках, мышах.

При лихорадке сэннетсу входные ворота инфекции локализируются в области рта и глотки. Отсюда возбудитель лимфогенногемато геным путем разносится по организму, вызывая генерализованную лимфаденопатию, поражение костного мозга и, соответственно, лейкопению с возрастанием удельного веса нейтрофилов на начальной стадии болезни. В инфекционный процесс вовлекается также эндотелий капилляров, 'как как у некоторых больных, хотя и редко, наблюдалась сыпь эритематозного или петехиального характера.

Патогенез моноцитарного и грануляцитарного эрлихиозов на начальной стадии обусловлен процессом внедрения возбудителя в организм через кожу и, следовательно, идентичен таковому для клещевых риккетсиозов.

Однако при эрлихиозах первичный аффект отсутствует. После укуса инфицированного клеща возбудитель попадает в подлежащие ткани и распространяется гематогенным путем по всему организму, вызывая преимущественное поражение макрофагов селезенки, печени, лимфатических узлов, костного мозга и других внутренних органов. При этом нередко развиваются очаговые некрозы, пери васкулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты. В селезенке, печени, лимфатических узлах и костном мозге развиваются мегака риоцитоз и гемофагоцитоз, что формирует гемопозитический ответ в форме миелоидной гипоплазии. Клинически морфологические изменения в сосудистой системе, внутренних органах и костном мозгу проявляются нарастающей гипотензией, развитием желудочно кишечного и легочного кровотечения, лейкопенией и тромбоцитопенией и изменением уровня печеночных трансаминаз.

Клиника, диагностика и лечение. Симптомы эрлихиозов не имеют манифестно выраженных диагностических особенностей. Даже эрудированные врачи, осведомленные о существовании этих заболеваний, считают невозможным постановку диагноза «эрлихиоз» на основании лишь клинических симптомов и признаков. Поэтому диагностика заболевания обязательно должна подкрепляться результатами лабораторных исследований, из которых наиболее значимыми являются серологические данные, а также данные гемограммы и функционального состояния печени.

Общим в характеристике трех эрлихиозов является то, что клинически выраженные формы возникают внезапно, сопровождаются развитием лихорадочной реакции, появлением озноба, усталости, головной боли, анорексии, миалгии. тошноты, рвоты и признаков, обычных при друтих риккетсиозных заболеваниях и некоторых инфекциях вирусной природы

Первичный аффект отсутствует для всех форм эрлихиозов, тогда как высыпания на коже эритематозного или петехиального характера редки при лихорадке сэннетсу и встречаются в 10–30 % случаев при гранулоцитарном и моноцитарном эрлихиозе соответственно.

Инкубационный период составляет в среднем 14 дней, продолжительность лихорадочного периода не превышает 2 недель для лихорадки сэннетсу, 3 недель – для моноитарнсн о эрлихиоза (включая и тех, кто получил специфическое кечение) и 3–11 недель – для заболевания гранулоитарным эрлихиозом. Для эрлихиоза сэннетсу

фатальные исходы неизвестны, но при моноцитарном и гранулоцитарном эрлихиозах летальность достигает 23 и 5 % соответственно.

Окончательный диагноз ставится на основании исследований сывороток крови больных и реконвалесцентов в РИФ со специфическим антигеном; на 10–79й день от начала заболевания титры антител находились в диапазоне 1:64il:1024.

Диагноз гранулоцитарного эрлихиоза так же, как и моноцитарного, основан на комплексе данных клиникоэпидемиологического обследования больного и клинического анализа крови и должен быть подтвержден выявлением специфических антител в титре 1:80 или выше. Для этого используют реакцию непрямой иммунофлюоресценции или ИФА. Применяют ПЦР.

Клинический исход эрлихиозов зависит от сроков назначения антибиотиков. Специфическое лечение (преимущественно тетрациклином, реже – хлорамфениколом), назначенное на 2 9й дни болезни во всех случаях, обеспечило выздоровление, тогда как назначение препарата в более поздние сроки приводило к фатальному исходу.

При лихорадке сеннетсу в качестве доброкачественно заканчивающихся осложнений упоминается асептический менингит, ригидность затылочных мышц и тяжелая головная боль.

Для моноцитарного и гранулоцитарного эрлихиозов при отсутствии лечения тетрациклином или доксициклином или при запоздалом их применении (позже 10-го дня болезни) наиболее частыми были развитие дисфункции почек или почечной недостаточности, диссеминированной внутрисосуистой коагуляции с последующим внутривидочным, желудочнокишечным или множественным, через видимые слизистые, кровотечением.

Профилактика. Вакцинопрофилактика эрлихиозов в отношении человека не разработана, поскольку в ней нет необходимости. Экстренная специфическая профилактика может осуществляться по факту обнаружения укуса клеща однократным приемом доксициклина. Не специфическая профилактика заключается в проведении противоклещевых мероприятий перед выходом на местность, эндемичную по клещам, причастным к переносу эрлихий, а также информированием населения и врачей об особенностях зооантропонозов, в том числе риккетсиозной и эрлихиозной природы.

Коксии. Возбудитель лихорадки Ку (*Coxiella burnetii*)

Лихорадка Ку (син. коксиеллез, устаревшее пневмориккетсиоз и др.) – зооантропоноз с преимущественно аэрогенным механизмом заражения, характеризующийся лихорадкой, поражением дыхательной системы (пневмонии) и гепатолиенальным синдромом.

Заболевание обособлено в качестве самостоятельного Э. Дерриком в Австралии в 1935 г. Получило название Ку – лихорадки от англ. query – неясный, неопределенный.

Таксономия и общая характеристика. Возбудитель – *Coxiella burnetii*, выделен в Австралии от больного человека Ф. Бернетом и М. Фрименом в 1937 г. и независимо от них – в США из лесных клещей *D. Andersoni* Дэвисом и Коксом (1938). Имеет более мелкие, чем риккетсии, размеры – порядка 0,25-1 мкм, полиморфен; чаще встречается в форме коккоба цилиндров. Окрашивается в красный цвет при окраске по Здродовскому, в пурпурно-красный – по Романовскому. Внутриклеточный паразит. Хорошо размножается в клещах, РКЭ, культурах клеток с накоплением до 10¹⁰–10¹² ID₅₀. По структуре клеточной стенки отличается от риккетсий наличием (I фаза) или отсутствием (II фаза) в оболочке структурного липополисахарида. Гемолитические свойства не установлены, бляшкообразование выражено; вирулентность связана с фазовым состоянием коксиеллы. В II фазе она резко снижена. Размножается в фаголизосомах протоплазмы чувствительных клеток. Устойчив к факторам внешней среды, длительно сохраняется (месяцами) на контаминированных предметах, гребует тщательной дезинфекции.

Общих антигенов с риккетсиями не имеет: изоляты, выделенные в отдаленных регионах земного шара по генотипическим и серологическим свойствам различий не имеют.

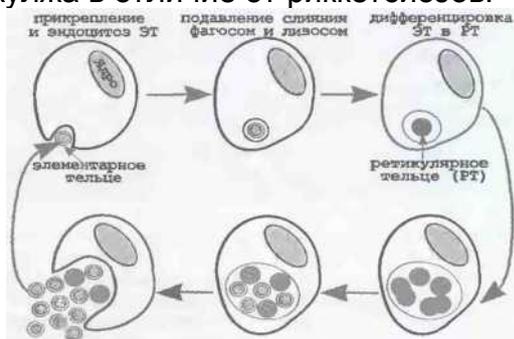
По генотипическим характеристикам номинирован в группе гаммапротеобактерий вместе с легионеллами, возбудителями болезни легионеров, что объясняет полиморфизм клинической картины болезни, устойчивость возбудителя во внешней среде и другие особенности инфекции.

Эпидемиология. Источником возбудителя является крупный и мелкий рогатый скот, лошади, верблюды. Инфекция неконтагиозна, поддерживается в природе, благодаря циркуляции возбудителя между многочисленными видами диких мелких млекопитающих, в основном, грызунов, а также птиц, с участием более 70 видов клещей. Инфекция у клещей бессимптомна, возбудитель передается потомству трансвариально и трансстайно. Длительное (до 2 лет) сохранение жизнеспособности коксиилл в высохших фекалиях клещей обеспечивает дополнительный источник инфицирования теплокровных. Наибольшую опасность представляют сельскохозяйственные животные в сезон массового отела и окота (февраль-май), когда в окружающую среду поступает с околородными водами большое количество коксиилл. Заражение аэрогенное – в результате вдыхания аэрозольей, содержащих возбудителя, или нероратносно – при употреблении в пищу мясных и молочных продуктов больных животных. Инфицирующая доза при аэрозольном заражении 1–10 коксиилл. Источником семейных вспышек могут быть рожающие кошки.

Клиника, Микробиологическая диагностика. Болезнь протекает в острой, подострой или хронической форме. Пани номичных симптомов не имеет, изза отсутствия характерной клиники болезнь диагностируется, в основном, ретроспективно со значительным опозданием, особенно при подострой и хронической формах.

Инкубационный период при острой форме варьирует в пределах 3–39 (чаще 12–19) дней. Заболевание носит характер лихорадки с поражением дыхательной системы (пневмонии) и гепатолиенальным синдромом. Сыпь не характерна, в виде розеопапул у 5–25% больных. Длительность болезни при наиболее частом гриппоподобном течении – до 10–20 суток. Летальность невысока, не более 1 %. Постинфекционная астения у части больных сохраняется до 6 месяцев. Эндокардиты коксииллезной этиологии развиваются спустя 3–20 лет после острой стадии болезни.

Первичными клетками мишенями для коксиилл служат гистиоциты и макрофаги (мо нонуклеарные), дополнительно – клетки эндотелиальной системы кровеносных сосудов. Поражение эндотелия рассматривается как вторичное, что обуславливает развитие периваскулитов, но не ланваскулжа в отличие от риккетсиозов.



Особенности коксиилл, связанные с их фазовым состоянием, затрудняют лабораторную диагностику. Последняя осуществляется с применением в серологических реакциях (РСК, РНИФ, ИФА) антигенов I и II фаз коксиилл. Обнаружение у больного IgG антител к антигену 1 фазы в титре 1:800 подтверждает хроническую (чаще всего эндокардит) форму болезни.

Лечение. Препаратами тетрациклинового (тетрациклин, доксициклин, монопиклин) и хинолонового (ципрофлоксацин, офлоксацин и др.) ряда. Лечение хронических форм и

осложнений требует длительного, настойчивого комбинированного применения антибиотиков.

Профилактика. Существует живая вакцина на основе штамма М44 (П. Ф. Здодовский, В. А. Гениг) коксиелл Бернета, однако ее применение целесообразно для вакцинации прежде всего сельскохозяйственных животных с целью уменьшения опасности выделения коксиелл в окружающую среду. Вакцинируются сотрудники лабораторий, работающие с коксиеллами. Неспецифическая профилактика сводится к постоянному эпидемиологическому и санитарноветеринарному надзору за коксиеллезом в эндемичных районах с последующей выбраковкой больных сельскохозяйственных животных.